

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. November 2004 (25.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/101557 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 413/14**,
419/14 // (C07D 413/14, 333:00, 265:00, 263:00) (C07D
413/14, 333:00, 265:00, 207:00) (C07D 413/14, 333:00,
263:00, 239:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004836

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Mai 2004 (06.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
103 22 469.6 19. Mai 2003 (19.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GERDES, Christoph**
[DE/DE]; Christian-Hess-Str. 81, 51373 Leverkusen
(DE). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am Tescher
Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). **POHLMANN,**
Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE).
RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276
Essen (DE). **STRAUB, Alexander** [DE/DE]; Wotanstr.
13, 42117 Wuppertal (DE). **THOMAS, Christian, R.**
[DE/DE]; Falkenberg 28, 42113 Wuppertal (DE). **TUCH,**
Arounarith [FR/DE]; An der Ruten 3, 51061 Köln (DE).
SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a,
42113 Wuppertal (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCHE VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention concerns blood clotting. The invention particularly concerns certain heterocyclic compounds, methods for the production thereof, their use for treating and/or preventing diseases, and their use for producing medicaments for treating and/or preventing diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Die Erfindung betrifft insbesondere bestimmte heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.



WO 2004/101557 A1

Heterocyclische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Die Erfindung betrifft insbesondere bestimmte heterocyclische Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

Die Blutgerinnung ist ein Schutzmechanismus des Organismus, mit dessen Hilfe Defekte in der Gefäßwand rasch und zuverlässig „abgedichtet“ werden können. So kann ein Blutverlust vermieden bzw. minimiert werden. Die Blutstillung nach Gefäßverletzung erfolgt im wesentlichen durch das Gerinnungssystem, bei dem eine enzymatische Kaskade komplexer Reaktionen von Plasmaproteinen ausgelöst wird. Hierbei sind zahlreiche Blutgerinnungsfaktoren beteiligt, von denen jeder, sobald aktiviert, die jeweils nächste inaktive Vorstufe in ihre aktive Form überführt. Am Ende der Kaskade steht die Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin, so dass es zu einem Blutgerinnsel kommt. Traditionell unterscheidet man bei der Blutgerinnung zwischen dem intrinsischen und extrinsischen System, die in einem abschließenden gemeinsamen Reaktionsweg münden. Hierbei kommt dem Faktor Xa, der aus dem Proenzym Faktor X gebildet wird, eine Schlüsselrolle zu, da er beide Gerinnungswege verbindet. Die aktivierte Serinprotease Xa spaltet Prothrombin zu Thrombin. Das entstandene Thrombin wiederum spaltet seinerseits Fibrinogen zu Fibrin. Durch anschließende Quervernetzung der Fibrinmonomere kommt es zur Bildung von Blutgerinnseln und damit zur Blutstillung. Darüber hinaus ist Thrombin ein potenter Auslöser der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls einen erheblichen Beitrag bei der Hämostase leistet.

Die Hämostase unterliegt einem komplexen Regulationsmechanismus. Eine unkontrollierte Aktivierung des Gerinnungssystems oder eine defekte Hemmung der Aktivierungsprozesse kann die Bildung von lokalen Thrombosen oder Embolien in Gefäßen (Arterien, Venen, Lymphgefäßen) oder Hohlräumen bewirken. Dies kann zu schwerwiegenden thromboembolischen Erkrankungen führen. Darüber hinaus kann eine Hyperkoagulabilität - systemisch - bei einer Verbrauchskoagulopathie zur disseminierten intravasalen Gerinnung führen. Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Thromboembolische Erkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den meisten industrialisierten Ländern (Heart Disease; A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Auflage, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia; Allgemeine und

spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D.Henschler, W. Rummel, K. Starke, 7. Auflage, 1996, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg).

Die aus dem Stand der Technik bekannten Antikoagulantien, d.h. Stoffe zur Hemmung oder Verhinderung der Blutgerinnung, weisen verschiedene, oftmals gravierende Nachteile auf. Eine effiziente Behandlungsmethode bzw. Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen erweist sich in der Praxis deshalb als sehr schwierig und unbefriedigend.

Für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen findet zum einen Heparin Verwendung, das parenteral oder subkutan appliziert wird. Aufgrund günstigerer pharmakokinetischer Eigenschaften wird zwar heutzutage zunehmend niedermolekulares Heparin bevorzugt; allerdings können auch hierdurch die im folgenden geschilderten bekannten Nachteile nicht vermieden werden, die bei der Therapie mit Heparin bestehen. So ist Heparin oral unwirksam und besitzt nur eine vergleichsweise geringe Halbwertszeit. Da Heparin gleichzeitig mehrere Faktoren der Blutgerinnungskaskade hemmt, kommt es zu einer unselektiven Wirkung. Darüber hinaus besteht ein hohes Blutungsrisiko, insbesondere können Hirnblutungen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten, und es kann zu Thrombopenie, Alopecia medicamentosa oder Osteoporose kommen (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 610, Stichwort „Heparin“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Heparin“).

Eine zweite Klasse von Antikoagulantien stellen die Vitamin K-Antagonisten dar. Hierzu gehören beispielsweise 1,3-Indandione, vor allem aber Verbindungen wie Warfarin, Phenprocoumon, Dicumarol und andere Cumarin-Derivate, die unselektiv die Synthese verschiedener Produkte bestimmter Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren in der Leber hemmen. Durch den Wirkmechanismus bedingt, setzt die Wirkung aber nur sehr langsam ein (Latenzzeit bis zum Wirkeintritt 36 bis 48 Stunden). Die Verbindungen können zwar oral appliziert werden, aufgrund des hohen Blutungsrisikos und des engen therapeutischen Indexes ist aber eine aufwendige individuelle Einstellung und Beobachtung des Patienten notwendig. Darüber hinaus sind weitere Nebenwirkungen wie gastrointestinale Störungen, Haarausfall und Hautnekrosen beschrieben (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 292 ff., Stichwort „Cumarinderivate“; Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1985 - 1996, Stichwort „Vitamin K“).

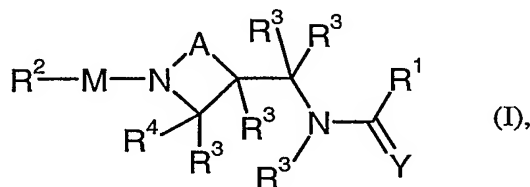
In jüngster Zeit ist ein neuer Therapieansatz für die Behandlung und Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen beschrieben worden. Ziel dieses neuen Therapieansatzes ist die Inhibierung von Faktor Xa (vgl. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann,

J. Stürzebecher, Thrombosis Research **1999**, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors by classical and combinatorial chemistry, DDT **1998**, 3, 223; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, 9, 931; B. Kaiser, Thrombin and factor Xa inhibitors, Drugs of the Future **1998**, 23, 423; A. Uzan, Antithrombotic agents, Emerging Drugs **1998**, 3, 189; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs **1999**, 1 (1), 63). Entsprechend der zentralen Rolle, die Faktor Xa in der Blutgerinnungskaskade spielt, stellt Faktor Xa eines der wichtigsten Targets für antikoagulatorische Wirkstoffe dar [S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, Drugs of the Future **2002**, 27, 669-683 „Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents“; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, Current Opinion in Investigational Drugs **2003**, 4, 264-271 „Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning“].

Dabei ist gezeigt worden, dass verschiedene, sowohl peptidische wie nichtpeptidische Verbindungen in Tiermodellen als Faktor Xa-Inhibitoren wirksam sind. Eine große Anzahl von direkten Faktor Xa Inhibitoren ist bislang bekannt [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, Current Opinion in Investigational Drugs **2003**, 4, 272-281 „Factor Xa Inhibitors: Today and beyond“; K.T. Tân, A. Makin, G.Y.H. Lip, Expert Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 799-804 „Factor X Inhibitors“; J. Ruef, H.A. Katus, Expert Opin. Investig. Drugs **2003**, 12, 781-797 „New antithrombotic drugs on the horizon“; A. Betz, Recent advances in Factor Xa inhibitors, Expert Opin. Ther. Patents **2001**, 11, 1007; M.M. Samama, Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors, Thrombosis Research **2002**, 106, 267]. Derartig wirksame Oxazolidinone sind beispielsweise in WO 01/47919 und WO 02/064575 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen zur Bekämpfung von Erkrankungen, die eine große therapeutische Bandbreite aufweisen.

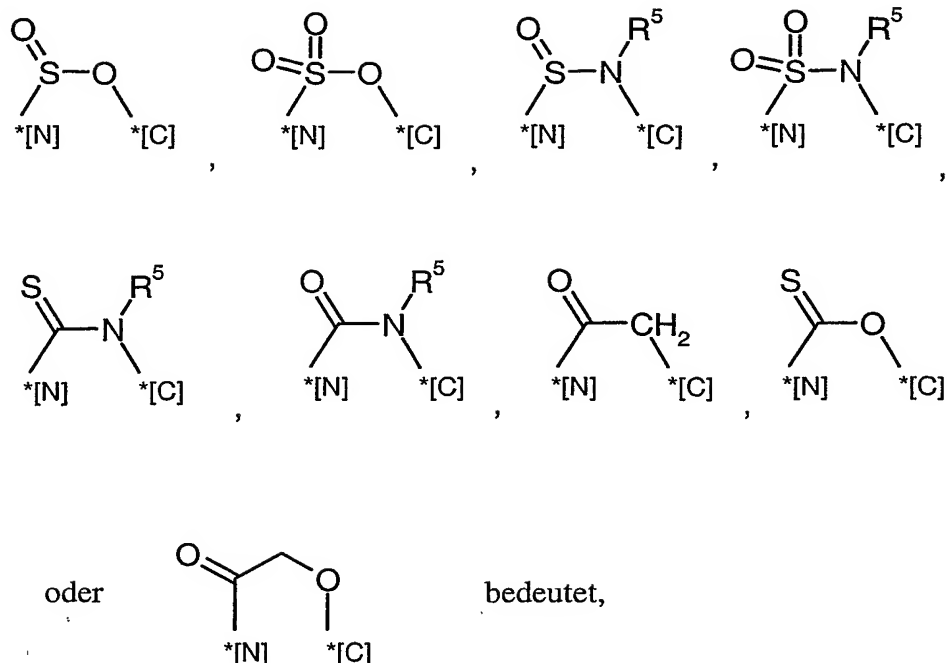
Gegenstand der vorliegende Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



25

in welcher

A eine Gruppe



wobei

*[N] für die Anknüpfstelle an den Stickstoff steht,

*[C] für die Anknüpfstelle an den Kohlenstoff steht und

5 R⁵ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

M einen Rest Aryl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl oder Pyrrolyl bedeutet, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Carbamoyl, Hydroxy, Amino, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls durch Alkylamino substituiertem Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkyl, Alkyl-
10 amino und Alkoxy,

wobei

Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy, Heterocyclyl oder Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können,

15 R¹ einen Rest Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl bedeutet, der unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, gegebenenfalls durch Amino substituiertem Alkyl, Amino, Alkyl-

amino, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl und Cyano,

R^2 einen Rest Aryl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl bedeutet,

5 der durch Halogen, Amino, Alkylamino, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl substituiert sein kann,

oder

einen Rest $-N(R^6)C(O)R^7$, $-N(R^8)C(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_xR^{12}$, $\overset{(O)_y}{\underset{|}{N}}-R^{13}R^{14}$ oder $-C(O)NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

wobei

10 R^6 , R^8 , R^{11} , R^{13} und R^{15} , unabhängig voneinander, Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl bedeuten,

wobei

Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino oder Alkoxy substituiert sein können,

15 R^7 , R^9 , R^{12} , R^{14} und R^{16} , unabhängig voneinander, Alkyl oder Cycloalkyl bedeuten,

wobei

Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino oder Alkoxy substituiert sein können,

oder

20 R^6 und R^7 , gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R^8 und R^9 , gemeinsam mit der N-C(O)-N(R^{10})-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

25 R^{10} Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Cycloalkyl, Alkyl, Alkylamino oder Alkoxy bedeutet,

wobei

Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Cycloalkylamino, Alkoxy oder Heterocyclyl substituiert sein können,

5 R^{11} und R^{12} , gemeinsam mit der N-S(O)_x- Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R^{13} und R^{14} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10 R^{15} und R^{16} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

15 wobei der von R^6 und R^7 ; R^8 und R^9 ; R^{11} und R^{12} ; R^{13} und R^{14} oder von R^{15} und R^{16} gebildete Heterocyclus kein, ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkyl, Alkylamino und Alkoxy,

wobei

20 Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy oder Heterocyclyl substituiert sein können,

x 1 oder 2 bedeutet,

y 0 oder 1 bedeutet,

R^3 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

R^4 Wasserstoff, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder Alkyl bedeutet,

25 wobei

Alkyl seinerseits durch Hydroxy, Amino, Alkoxy oder Alkylamino substituiert sein kann,

Y O oder S bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex

bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

- 5 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylcarbonyl, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylaminosulfonyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonylamino und Alkylcarbonyloxy stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.
- 10 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl, Propanoyl und tert.-Butanoyl.

- Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.
- 15

- Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.
- 20

- 25 Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, tert.-Butylaminosulfonyl, n-Pentylaminosulfonyl, n-Hexylaminosulfonyl, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminosulfonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminosulfonyl.
- 30

Alkylsulfonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylrest. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetoxy und Propionyloxy.

Cycloalkyl per se und in Cycloalkylamino steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Cycloalkylamino steht für einen Cycloalkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Cycloalkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropylamino, Cyclobutylamino, Cyclopentylamino, Cyclohexylamino und Cycloheptylamino.

Aryl steht für einen mono-, bi- oder tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl, insbesondere für Phenyl und Naphtyl.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

Heterocyclyl per se und in Heterocyclylcarbonyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 7, vorzugsweise 5 bis 7 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 7-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidiny, Pyrroliny, Piperidiny, Piperazinyl, Morpholiny.

Heterocyclylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Tetrahydrofurancarboxyl, Pyrrolidin-carboxyl, Pyrrolincarboxyl, Piperidincarboxyl, Piperazincarboxyl, Morpholincarboxyl.

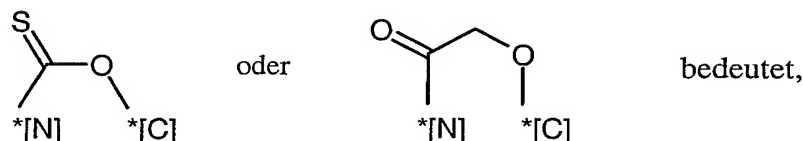
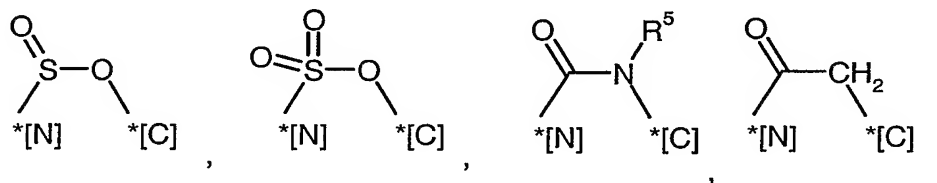
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A eine Gruppe



10

wobei

*[N] für die Anknüpfstelle an den Stickstoff steht,

*[C] für die Anknüpfstelle an den Kohlenstoff steht und

R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 M einen Rest Phenyl oder Pyridyl bedeutet, der gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Acetyl, Alkyl, Alkylamino oder Alkoxy substituiert ist,

wobei

Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy oder Heterocyclyl substituiert sein können,

20

R¹ einen Rest Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrrolyl bedeutet, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Aminomethyl, Aminoethyl, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Methoxy, Acetyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro und Cyano,

R² einen Rest Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

der durch Fluor, Chlor, Amino oder Alkylamino substituiert sein kann,

oder

einen Rest $-N(R^6)C(O)R^7$, $-N(R^8)C(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_xR^{12}$, $\overset{(O)_y}{\underset{|}{N}}-R^{13}R^{14}$ oder $-C(O)NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

wobei

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶, unabhängig voneinander, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, Cyclopropyl oder Cyclopentyl bedeuten,

die ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino substituiert sein können,

oder

R⁶ und R⁷, gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R⁸ und R⁹, gemeinsam mit der N-C(O)-N(R¹⁰)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

R¹⁰ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

wobei

Alkyl seinerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Cycloalkylamino, Alkoxy oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

R^{11} und R^{12} , gemeinsam mit der $N-S(O)_x$ - Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

5 R^{13} und R^{14} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

R^{15} und R^{16} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

10 wobei der von R^6 und R^7 ; R^8 und R^9 ; R^{11} und R^{12} ; R^{13} und R^{14} oder von R^{15} und R^{16} gebildete Heterocyclus gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthält und unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Amino, Hydroxy, Oxo, Acetyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkyl, Alkylamino und Alkoxy,

wobei

15 Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclus substituiert sein können,

x 2 bedeutet,

y 0 bedeutet,

20 R^3 Wasserstoff bedeutet,

R^4 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

wobei

Alkyl seinerseits durch Hydroxy, Amino, Alkoxy oder Alkylamino substituiert sein kann,

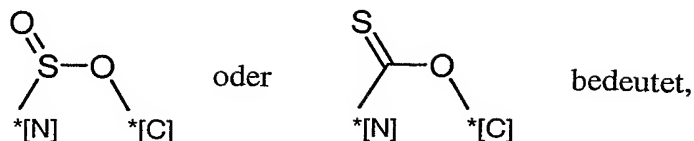
Y O bedeutet

25 und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A eine Gruppe



wobei

*[N] für die Anknüpfstelle an den Stickstoff steht,

5 *[C] für die Anknüpfstelle an den Kohlenstoff steht,

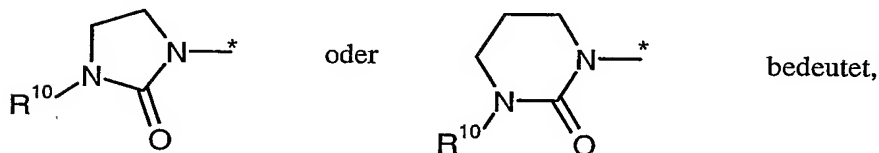
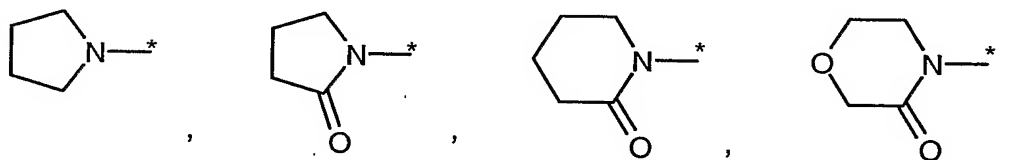
M Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methylamino oder Dimethylamino substituiert ist,

wobei

10 Methyl und Ethyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Methylamino, Dimethylamino, Methoxy, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sein können,

R¹ Thienyl bedeutet, das einfach durch Chlor, Brom oder Methyl substituiert ist,

R² einen Rest



15 wobei

dieser Rest unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Amino, Hydroxy, Methoxy, Methylamino und Dimethylamino,

* für die Anknüpfstelle an M steht,

und

R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet,

wobei

5 Ethyl und n-Propyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Methylamino, Ethylamino, Cyclopropylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Methoxy, Ethoxy, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sein können,

R³ Wasserstoff bedeutet,

10 R⁴ Wasserstoff bedeutet,

Y O bedeutet

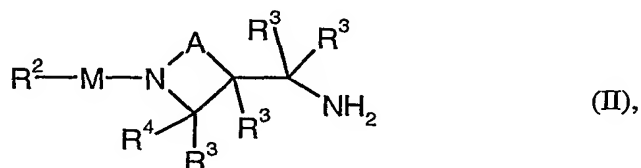
und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

20 [A] Verbindungen der Formel (II)



worin

A, M, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)



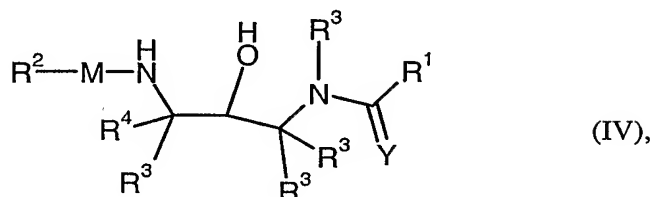
worin

R^1 und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

5 X^1 für Chlor oder Hydroxy steht

oder

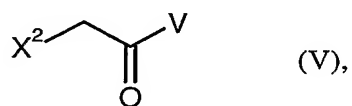
[B] Verbindungen der Formel (IV)



worin

10 M, R^1, R^2, R^3, R^4 und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

[B1] mit Verbindungen der Formel (V)



worin

V für Alkoxy oder Chlor steht und

15 X^2 für eine Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, steht

oder

[B2] mit Thionylchlorid (SOCl_2)

oder

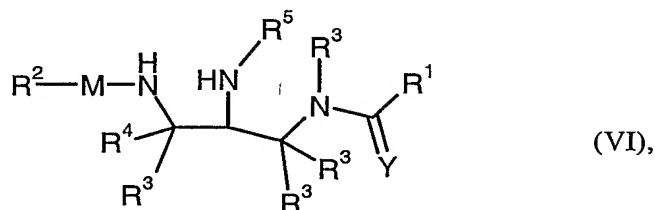
[B3] mit Thionylchlorid (SOCl_2) und anschließend mit einem Oxidationsmittel, beispielsweise Natriumperiodat,

oder

[B4] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

5 oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)



worin

M, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10 [C1] mit einem Kohlensäureäquivalent, beispielsweise Carbonyldiimidazol (CDI),

oder

[C2] mit Thionylchlorid (SOCl_2)

oder

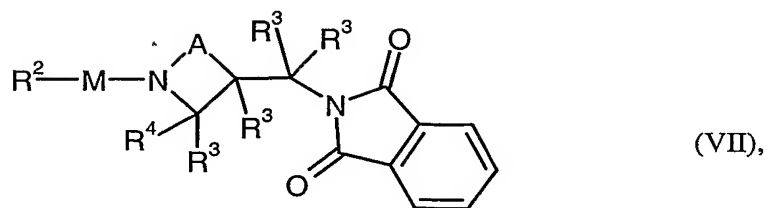
[C3] mit Thionylchlorid (SOCl_2) und anschließend mit einem Oxidationsmittel, beispielsweise
15 Natriumperiodat,

oder

[C4] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

umsetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen
20 und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise aus Verbindungen der Formel der Formel (VII)



worin

A, M, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

durch Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe hergestellt werden.

5 Verbindungen der Formel (VII) ihrerseits können beispielsweise

[a] aus Verbindungen der Formel (VIII)

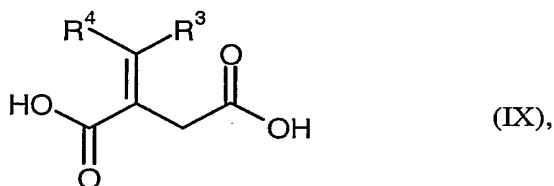


worin

M und R² die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

10 hergestellt werden entweder

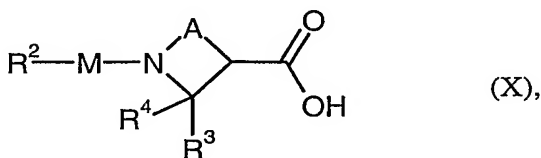
[a1] durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (IX)



worin

R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15 zu Verbindungen der Formel (X)

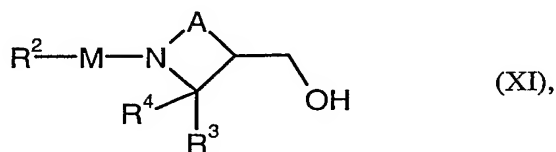


worin

A $^*[N]$ -C(O)-CH₂- $^*[C]$ bedeutet und

$^*[N]$, $^*[C]$, M, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

anschließende Reduktion der Carboxylgruppe zu Verbindungen der Formel (XI)



5 worin

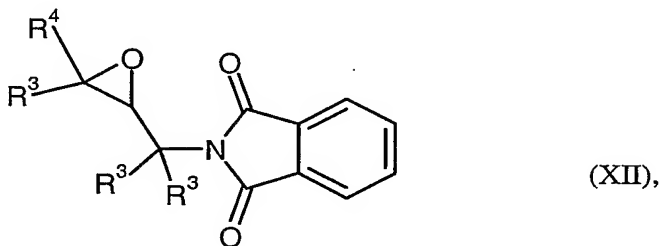
A $^*[N]$ -C(O)-CH₂- $^*[C]$ bedeutet und

$^*[N]$, $^*[C]$, M, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

und abschließende Substitution der Hydroxygruppe mit Phthalimid beispielsweise unter Mitsunobu-Bedingungen

10 oder

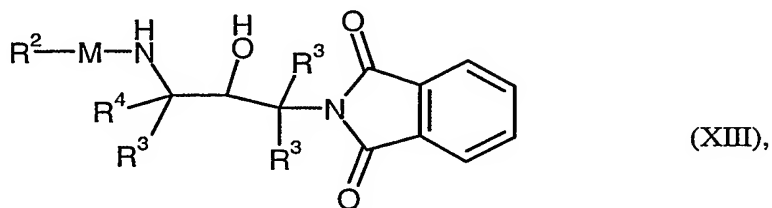
[a2] durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (XII)



worin

R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

15 zu Verbindungen der Formel (XIII)



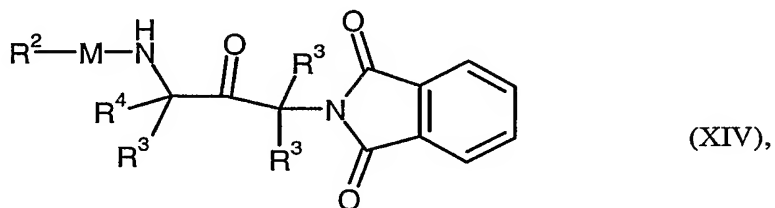
worin

M, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

und abschließende Umsetzung mit Thionylchlorid und gegebenenfalls anschließend noch mit einem Oxidationsmittel

oder

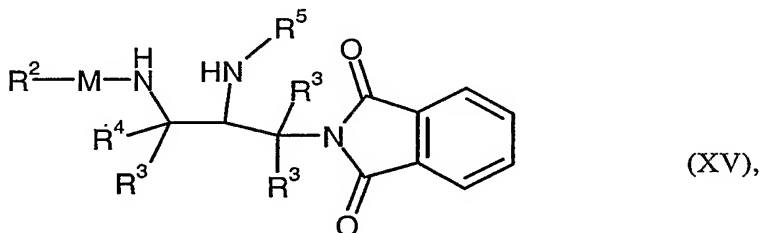
- 5 [b] durch Oxidation der Hydroxygruppe in Verbindungen der Formel (XIII) zu Verbindungen der Formel (XIV)



worin

M, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 10 reduktive Aminierung der entstandenen Ketogruppe zu Verbindungen der Formel (XV)

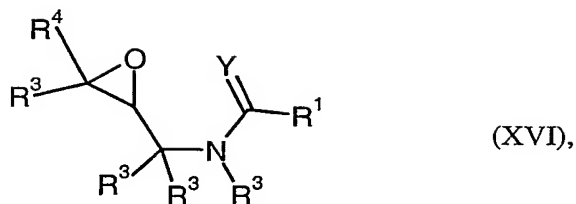


worin

M, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 15 und abschließende Umsetzung mit einem Kohlensäureäquivalent, beispielsweise Carbonyldiimidazol (CDI), oder mit Thionylchlorid und gegebenenfalls anschließend noch mit einem Oxidationsmittel.

Verbindungen der Formel (IV) können beispielsweise aus Verbindungen der Formel (VIII) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (XVI)

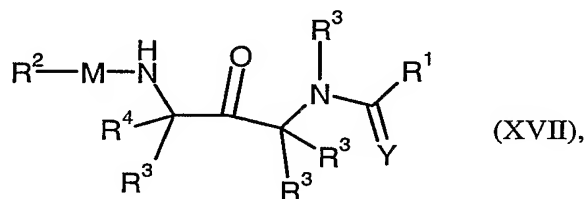


worin

R^1 , R^3 , R^4 und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

hergestellt werden.

- 5 Verbindungen der Formel (VI) können beispielsweise durch Oxidation der Hydroxygruppe in Verbindungen der Formel (IV) zu Verbindungen der Formel (XVII)



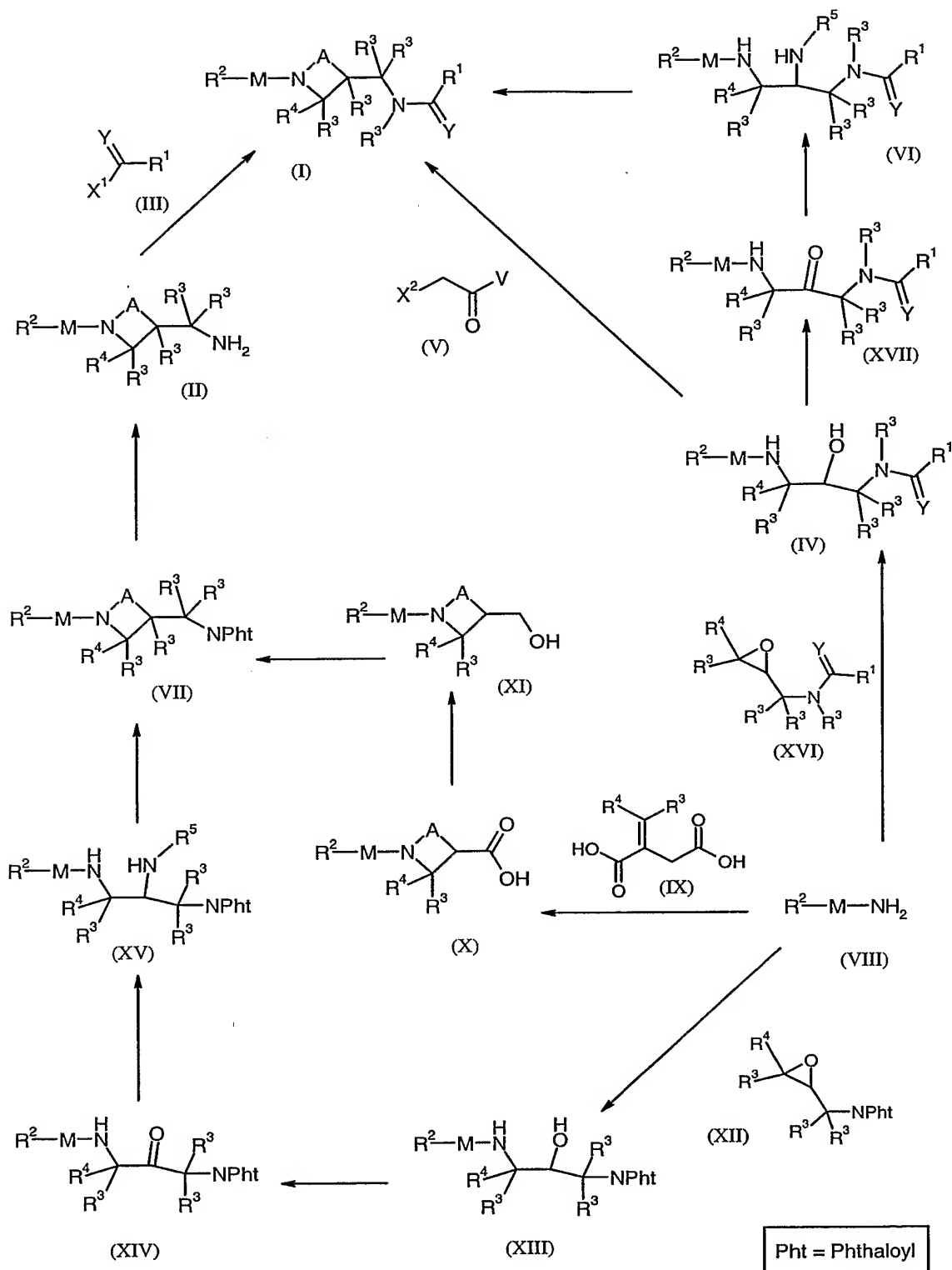
worin

M, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und Y die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 10 und anschließende reduktive Aminierung der entstandenen Ketogruppe hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

Syntheschema:



Der Verfahrensschritt (II) + (III) → (I) erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen

und/oder Basen in einem Temperaturbereich von 0°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Raumtemperatur.

Als Hilfsstoffe für die Amidbildung werden übliche Kondensationsmittel und/oder Aktivierungsreagenzien eingesetzt, wie Carbodiimide z.B. N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid · HCl (EDC), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), gegebenenfalls in Gegenwart von 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H₂O (HOBt), Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat (PyBOP®), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU), 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol.

Als Basen werden insbesondere Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin (NMM), N-Methylpiperidin, N,N-Diisopropylethylamin (Hünigbase) oder 4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder Pyridin eingesetzt.

Der Verfahrensschritt (IV) + (V) -> (I) erfolgt vorzugsweise mit Chloressigsäureethylester oder Chloracetylchlorid als (V) in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-*tert.*-butylat, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

Die Verfahrensschritte (IV) + SOCl₂ -> (I); (VI) + SOCl₂ -> (I); (XIII) + SOCl₂ -> (VII); (XV) + SOCl₂ -> (VII) erfolgen vorzugsweise in Gegenwart von N,N-Diisopropylethylamin (Hünigbase) als Base, in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur.

Die Verfahrensschritte (IV) + SOCl₂ + "Ox" -> (I); (VI) + SOCl₂ + "Ox" -> (I); (XIII) + SOCl₂ + "Ox" -> (VII); (XV) + SOCl₂ + "Ox" -> (VII) erfolgen vorzugsweise im ersten Schritt durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Gegenwart von N,N-Diisopropylethylamin (Hünigbase) als Base, in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur. Die anschließende Oxidation wird vorzugsweise mit Natriumperodat in Gegenwart von Ruthenium(III)chloridhydrat in Acetonitril in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Cyclisierungsreaktionen zu cyclischen Harnstoffderivaten in den Verfahrensschritten (VI) -> (I) sowie (XV) -> (VII) erfolgen vorzugsweise mit Carbonyldiimidazol (CDI) als Kohlensäure-

äquivalent in Gegenwart von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Base in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C.

Die Cyclisierungsreaktion zu Oxazolidinthionen im Verfahrensschritt (IV) -> (I) sowie zu Imidazolidinthionen im Verfahrensschritt (VI) -> (I) erfolgt vorzugsweise mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol in Gegenwart von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Base in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran als Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C.

Die Abspaltung der Phthalimidschutzgruppe im Verfahrensschritt (VII) -> (II) erfolgt vorzugsweise mit Hydrazinhydrat oder Methylamin in Methanol oder Ethanol als Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C.

Der Verfahrensschritt (VIII) + (IX) -> (X) erfolgt vorzugsweise in wässriger Lösung unter Rückfluss.

Die Umsetzung der Carboxylgruppe zum entsprechenden Alkohol im Verfahrensschritt (X) -> (XI) erfolgt vorzugsweise über die Stufe des entsprechenden Methylesters durch Umsetzung von (X) mit Thionylchlorid in Methanol bei 0°C und anschließende Reduktion des entstandenen Methylesters mit Natriumborhydrid in Methanol unter Rückfluss zu (XI).

Der Verfahrensschritt (XI) -> (VII) (Mitsunobu-Reaktion) erfolgt vorzugsweise durch Umsetzung von (XI) mit Phthalimid in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarboxylaten wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur.

Die Verfahrensschritte (VIII) + (XII) -> (XIII) sowie (VIII) + (XVI) -> (IV) erfolgen vorzugsweise mit primärem Amin- oder Anilin-Derivaten in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser-Gemischen, Ethanol oder Ethanol-Wasser-Gemischen in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C oder alternativ in Gegenwart von katalytischen Mengen Ytterbium(III)trifluormethansulfonat in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C.

Die Oxidation der Alkoholfunktion zum entsprechenden Keton in den Verfahrensschritten (XIII) -> (XIV) sowie (IV) -> (XVII) erfolgt vorzugsweise unter den Bedingungen der Swern-Oxidation mit Dimethylsulfoxid und Oxalylchlorid oder analoger, auf aktiviertem DMSO beruhenden Methoden, wie beispielsweise mit Dimethylsulfoxid und Trifluoressigsäureanhydrid oder Dimethylsulfoxid und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid /Phosphorsäure (Pfitzner-Moffat-Oxidation).

Die reduktive Aminierung der Ketofunktion in den Verfahrensschritten (XIV) -> (XV) sowie (XVII) -> (VI) erfolgt vorzugsweise mit Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel in Gegenwart von Essigsäure und Molekularsieb (4Å) in Methanol.

Die Verbindungen der Formel (III), (V), (VIII), (IX), (XII) und (XVI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa, die insbesondere als Antikoagulantien wirken.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen und/oder thromboembolischen Komplikationen.

Zu den „thromboembolischen Erkrankungen“ im Sinne der vorliegenden Erfindung zählen insbesondere Erkrankungen wie Herzinfarkt mit ST-Segment-Erhöhung (STEMI) und ohne ST-Segment-Erhöhung (non-STEMI), stabile Angina Pectoris, instabile Angina Pectoris, Reokklusionen und Restenosen nach Koronarinterventionen wie Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, thrombotischer und thromboembolischer Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien, tiefe venöse Thrombosen und Nierenvenenthrombosen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) geeignet.

Thromboembolische Komplikationen treten ferner auf bei mikroangiopathischen hämolytischen Anämien, extrakorporalen Blutkreisläufen, wie Hämodialyse, sowie Herzklappenprothesen.

Außerdem kommen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und entzündlichen Erkrankungen wie Rheumatische Erkrankungen des Bewegungsapparats in Betracht, darüber hinaus ebenso für die Prophylaxe und/oder Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und neoplastischen Erkrankungen wie Krebs.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Verhinderung von Koagulation *ex vivo* eingesetzt werden, z.B. bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation *in vitro*, insbesondere bei Blutkonserven oder biologischen Proben, die Faktor Xa enthalten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine antikoagulatorisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung zugegeben wird.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe
20 seien beispielhaft und vorzugsweise genannt:

- Lipidsenker, insbesondere HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren,
- Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten; β -Adrenozeptor-Antagonisten; α -1-Adrenozeptor-Antagonisten; Diuretika; Calciumkanalblocker; Substanzen,
25 die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase;

- Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) und die Thrombolyse/ Fibrinolyse steigernde Verbindungen wie Inhibitoren des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-Inhibitoren) oder Inhibitoren des Thrombin-aktivierten Fibrinolyse-Inhibitors (TAFI);
- antikoagulatorisch wirksame Substanzen (Antikoagulantien);
- 5 • plättchenaggregationshemmende Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer);
- Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen
10 Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- 15 Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäße Verbindung abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäße Verbindung in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form
20 enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäße Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen.

- 25 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, 5 Salben, Cremes, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol u.a.), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und 10 Dispergier- oder Netzmittel (z.B. Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat u.a.), Bindemittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation pro Tag Mengen 15 von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge pro Tag etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 4 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber 20 dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen und Akronyme:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran
Zers.	Zersetzung

LC-MS- und HPLC-Methoden:**5 Methode 1:**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %ige Ameisensäure pro l Wasser; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %ige Ameisensäure pro l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10 % B → 3.0 min 95 % B → 4.0 min 95 % B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

Methode 2:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 μ m; Eluent A: Wasser + 500 μ l 50 %ige Ameisensäure pro l Wasser, Eluent B: Acetonitril + 500 μ l 50 %ige Ameisensäure pro l Acetonitril; Gradient: 0.0 min 0 % B \rightarrow 2.9 min 70 % B \rightarrow 3.1 min 90 % B \rightarrow 4.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3:

Säule: Symmetry C18, 2.1 mm x 150 mm; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: 0.6 g 30 %ige HCl pro l Wasser; Gradient: 0.0 min 10 % A \rightarrow 4.0 min 90 % A \rightarrow 9.0 min 90 % A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min \rightarrow 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5 min 5 % A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min \rightarrow 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5 min 5 % A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6:

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A, Fluss 1 ml/min \rightarrow 2.5 min 30 % A, Fluss 2 ml/min \rightarrow 3.0 min 5 % A, Fluss 2 ml/min \rightarrow 4.5 min 5 % A, Fluss 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 μ m; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A \rightarrow 0.2 min 100 % A \rightarrow 2.9 min 30 % A \rightarrow 3.1 min 10 % A \rightarrow 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 8:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A \rightarrow 4.0 min 90 % A \rightarrow 6.0 min 90 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel 1A****5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid**

Zu erhalten durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure mit Thionylchlorid, siehe R. Aitken *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*, **1998**, 331, 405-411.

Beispiel 2A**1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on**

Zu erhalten durch Reduktion von 1-(4-Nitrophenyl)-2-pyrrolidinon, siehe Reppe *et al.*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 596, 209.

10 Beispiel 3A**4-(4-Aminophenyl)morpholin-3-on**

Zu erhalten durch Substitution von 4-Fluornitrobenzol mit Morpholin-3-on (J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1566-1583) und anschließende Reduktion des 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzols (siehe WO 01/47919, Ausgangsverbindungen I bzw. II, S. 55-57).

15 Beispiel 4A**1-(4-Aminophenyl)imidazolidin-2-on**

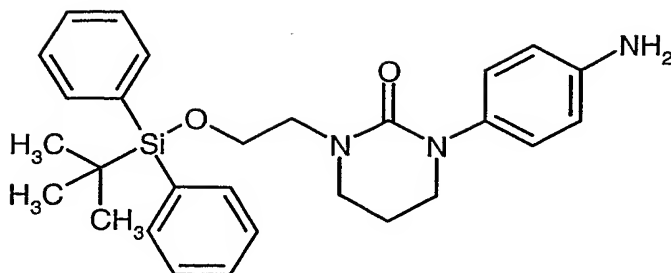
2.0 g (9.6 mmol) 1-(4-Nitrophenyl)imidazolidin-2-on [zu erhalten durch Mitsunobu-Reaktion von 1-(2-Hydroxyethyl)-3-(4-nitrophenyl)harnstoff, siehe T.H. Kim, G.J. Lee, M.-H. Cha, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2753-2758] werden in 20 ml DMF/THF (1:1) gelöst, mit 200 mg Palladium auf Aktivkohle (5 %ig) versetzt und hydriert. Nach 12 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Tonsil über Celite abgesaugt, mit THF gewaschen, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.7 g (93 % d. Th.)

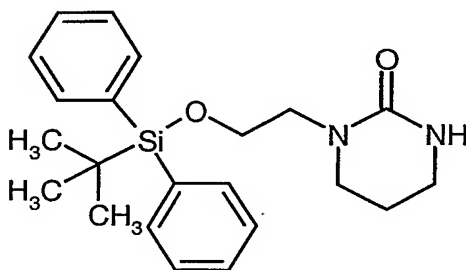
LC-MS (Methode 7): $R_t = 0.31$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 178$ $[M+H]^+$.

25 Beispiel 5A**1-(4-Aminophenyl)-3-(2-{{tert.-butyl(diphenyl)silyl}oxy}ethyl)tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon**



Stufe a): 1-(2-([tert.-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon



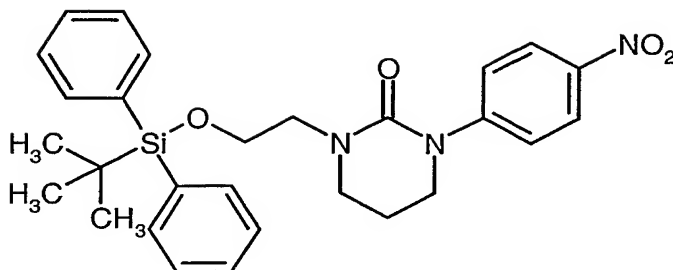
10 g (69.4 mmol) 1-(2-Hydroxyethyl)tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon werden in 300 ml DMF gelöst
 5 und bei RT mit 14.4 ml (104 mmol) Triethylamin, 423.7 mg (3.5 mmol) 4-*N,N*-
 Dimethylaminopyridin und 21.1 ml (90.2 mmol) *tert.*-Butylchlordiphenylsilan versetzt. Die
 Lösung wird 24 Stunden bei RT gerührt. Nach dem Einengen der Lösung wird der Rückstand mit
 Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wird getrocknet und
 eingeeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester, dann Methanol)
 10 erhält man 24.2 g (91 % d. Th.) des gewünschten Produktes.

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.68$ min.

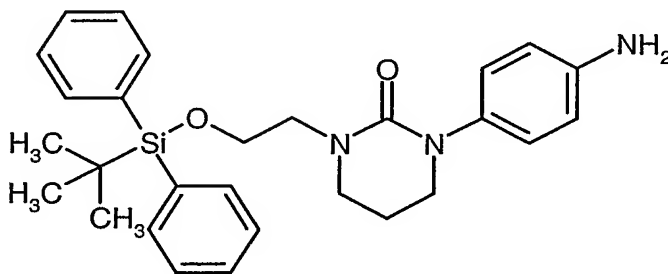
MS (ESIpos): $m/z = 383$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.62$ (m, 4H), $7.48\text{--}7.32$ (m, 6H), 4.75 (br, 1H), 3.82 (t, 2H),
 $3.52\text{--}3.37$ (m, 4H), $3.32\text{--}3.22$ (m, 2H), $1.96\text{--}1.83$ (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

15 **Stufe b): 1-(2-([tert.-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3-(4-nitrophenyl)tetrahydro-2(1H)-
 pyrimidinon**



- 5 g (13 mmol) 1-(2-([*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon werden in 60 ml DMF im Ultraschallbad gelöst und bei RT unter Argon mit 2.18 g (19.4 mmol) Kalium-*tert.*-butylat versetzt. Nach 45 Minuten werden 2.21 g (15.5 mmol) 1-Fluor-4-nitrobenzol portionsweise zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit Essigsäureethylester und Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Nach der Extraktion wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 20:1 und 3:1) werden 2.44 g (37 % d. Th.) des gewünschten Produktes erhalten.
- 10 LC-MS (Methode 1): $R_t = 3.10$ min.
 MS (ESIpos): $m/z = 504$ $[M+H]^+$
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.17$ (dd, 2H), 7.69-7.63 (m, 4H), 7.49-7.33 (m, 8H), 3.91 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.55 (t, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.06 (s, 9H).
- 15 **Stufe c): 1-(4-Aminophenyl)-3-(2-([*tert.*-butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon**



- 7.80 g (15.5 mmol) 1-(2-([*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-3-(4-nitrophenyl)tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon werden in THF gelöst und mit 2.0 g Palladium auf Aktivkohle (5 %ig) versetzt und hydriert. Nach 6 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Tonsil über Celite abgesaugt, mit THF gewaschen, eingengt und im Hochvakuum getrocknet.
- 20

Ausbeute: 7.34 g (100 % d. Th.)

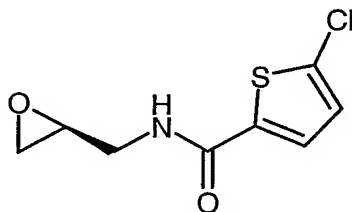
LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.56$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 474$ $[M+H]^+$

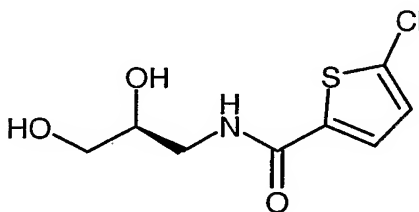
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.64$ (m, 4H), $7.44\text{--}7.34$ (m, 6H), $7.06\text{--}7.00$ (m, 2H), $6.65\text{--}6.61$ (m, 2H), 3.78 (t, 2H), $3.62\text{--}3.50$ (m, 6H), $2.10\text{--}2.00$ (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

5 Beispiel 6A

5-Chlor-*N*-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid



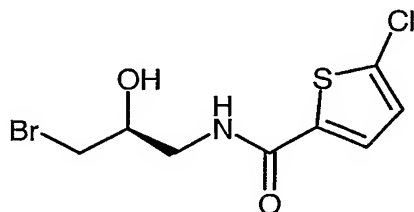
Stufe a): 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((*S*)-2,3-dihydroxypropyl)-amid



- 10 461 g Natriumhydrogencarbonat und 350 g (2*S*)-3-Amino-propan-1,2-diol-Hydrochlorid werden bei 13-15°C in 2.1 l Wasser vorgelegt und mit 950 ml 2-Methyltetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Mischung werden unter Kühlung bei 15-18°C 535.3 g 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (ca. 93 %ig) in 180 ml Toluol über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt, und die organische Phase wird in mehreren Portionen mit insgesamt
- 15 1.5 l Toluol versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 593.8 g (91.8 % d. Th.)

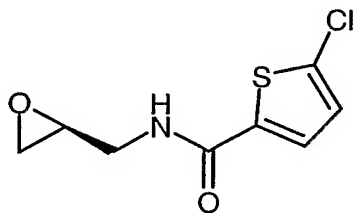
Fp.: 114-114.5°C.

Stufe b): N-[(2S)-3-Brom-2-hydroxypropyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid

Zu einer Suspension von 100 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid in 250 ml Eisessig werden bei 21-26°C über einen Zeitraum von 30 Minuten 301.7 ml einer 33 %igen
5 Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zugegeben. Anschließend werden 40 ml Essigsäureanhydrid zugegeben, und der Reaktionsansatz wird drei Stunden bei 60-65°C gerührt. Bei 20-25°C werden dann über einen Zeitraum von 30 Minuten 960 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2.5 Stunden unter Rückfluss und dann über Nacht bei 20-25°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Lösungsmittel im Vakuum bei ca. 95 mbar abdestilliert. Die zurück-
10 bleibende Suspension wird mit 50 ml 1-Butanol und 350 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 89.8 g (70.9 % d. Th.)

Fp.: 120°C.

Stufe c): 5-Chlor-N-[(2S)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid

15

Eine Lösung aus N-[(2S)-3-Brom-2-hydroxypropyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid (9.51 g, 31.9 mmol) in Dichlormethan (510 ml) wird bei RT mit gepulvertem Kaliumcarbonat (30.8 g, 138.2 mmol) versetzt und für drei Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend über eine Filterschicht filtriert, die Filterschicht mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat im Vakuum
20 bei RT eingengt.

Ausbeute: 7 g (93 % d. Th.)

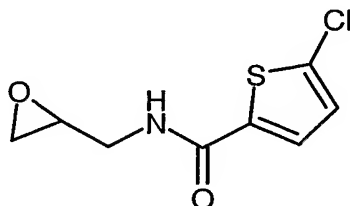
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.57$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 218$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.78 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H).

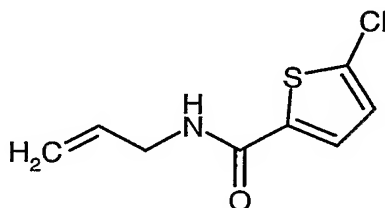
Beispiel 7A

5-Chlor-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (racemisch)



5

Stufe a): N-Allyl-5-chlor-2-thiophencarboxamid

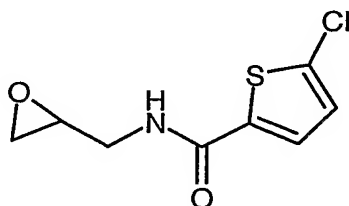


Zu einer eisgekühlten Lösung von 1.78 ml (24 mmol) Allylamin in 10 ml absolutem Pyridin und 10 ml absolutem THF werden 5.14 g (28 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid in 2 ml absolutem THF getropft. Die Eiskühlung wird entfernt, die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 4.67 g (95 % d. Th.)
LC-MS (Methode 2): R_t = 2.98 min.
MS (ESIpos): m/z = 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Stufe b): 5-Chlor-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid



Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chlor-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit 3.83 g meta-Chlorperbenzoesäure (ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt und anschließend dreimal mit 10 %iger Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird zweimal mit
5 gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % d. Th.)

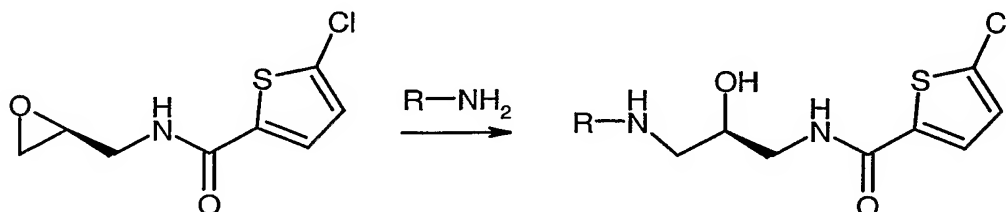
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.57$ min.

10 MS (ESIpos): $m/z = 218$ $[M+H]^+$.

Beispiel 8A

2-[(2*S*)-2-Oxiranylmethyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

Zu erhalten durch Mitsunobu-Reaktion von (*S*)-(-)-2,3-Epoxy-1-propanol mit Phthalimid, siehe A. Gutcait, K.-C. Wang, H.-W. Liu, L.-W. Chern, *Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641-1648.

Ausführungsbeispiele:[A] Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chlor-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid:

5

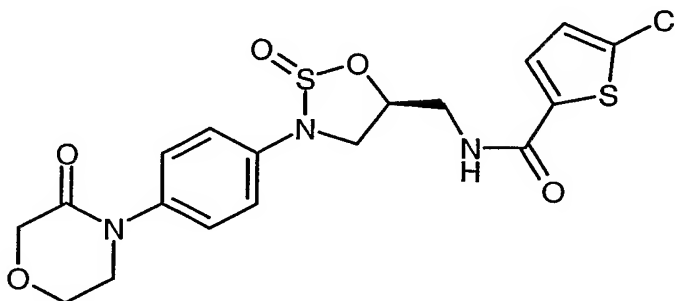
Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.0 bis 2.0 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan/Wasser-Gemischen, Ethanol oder Ethanol/Wasser-Gemischen (ca. 0.3 mol/l bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur portionsweise 5-Chlor-N-[(2S)-(2-oxiranylmethyl)]-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben.

- 10 Alternativ: Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.0 eq.) in THF (ca. 0.3 mol/l bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur 5-Chlor-N-[(2S)-(2-oxiranylmethyl)]-2-thiophencarboxamid (1.2 eq.) und Ytterbium(III)trifluormethansulfonat (0.1 eq.) gegeben.

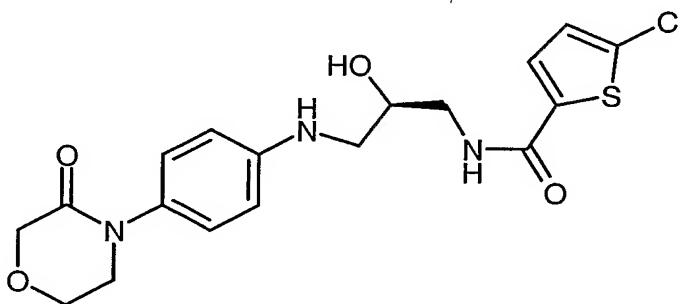
- Das jeweilige Reaktionsgemisch wird 2 bis 16 Stunden bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das Produkt kann durch
- 15 Chromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester-Gemische, Dichlormethan/Methanol-Gemische oder Dichlormethan/ Methanol/Triethylamin-Gemische) gereinigt werden.

Beispiel 1

5-Chlor-N-((5*S*)-2-oxido-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,2,3-oxathiazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid



5 **Stufe a): 5-Chlor-N-((2*R*)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**



500 mg (2.6 mmol) 4-(4-Aminophenyl)morpholin-3-on werden in 10 ml THF gelöst und bei RT
 10 mit 679.47 mg (3.1 mmol) 5-Chlor-N-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid und 161.34
 mg (0.3 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei
 60°C gerührt. Das ausgefallene weiße Produkt wird abfiltriert, mit THF nachgewaschen und im
 Hochvakuum getrocknet. Man erhält 574 mg (54 % d. Th.) der Titelverbindung. Das Filtrat wird
 eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μ m;
 15 Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10 \rightarrow 5:95) feingereinigt. Weitere 402 mg (38 % d.
 Th.) des gewünschten Produkts werden so erhalten.

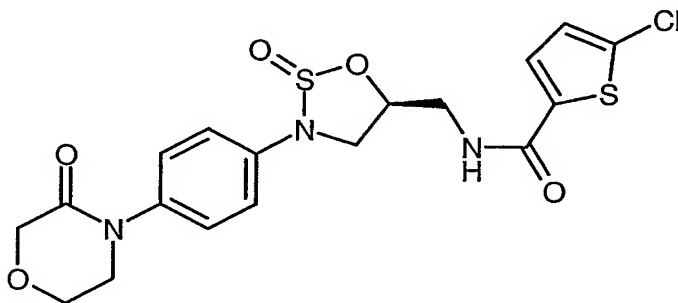
Ausbeute: insgesamt 976 mg (92 % d. Th.)

LC-MS (Methode 1): R_t = 1.67 min.

MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.62 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.59 (d, 2H), 5.66 (t, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.30-2.90 (m, 2H).

5 **Stufe b): 5-Chlor-*N*-({(5*S*)-2-oxido-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,2,3-oxathiazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



550 mg (1.3 mmol) 5-Chlor-*N*-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid werden in 40 ml THF gelöst und bei -78°C unter Argon mit 2.34 ml (13.4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. 117.45 μl (1.6 mmol) Thionylchlorid, gelöst in 10 ml THF, werden zugetropft. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Einengen der Lösung wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μm ; Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10 \rightarrow 5:95) feingereinigt.

Ausbeute: 392 mg (64 % d. Th.)

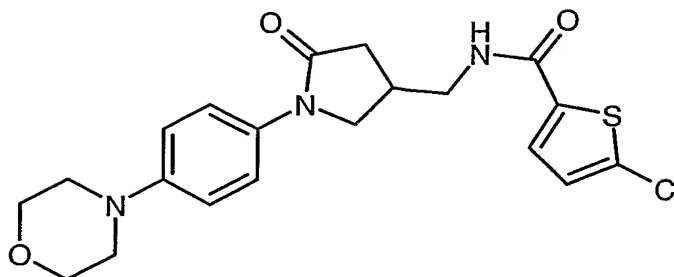
LC-MS (Methode 1): R_t = 1.88 min.

15 MS (ESIpos): m/z = 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$

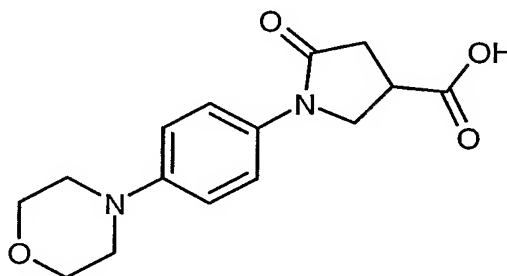
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.89 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 5H).

Beispiel 2

20 **5-Chlor-*N*-({1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidinyl}-methyl)-2-thiophencarbonsäureamid**

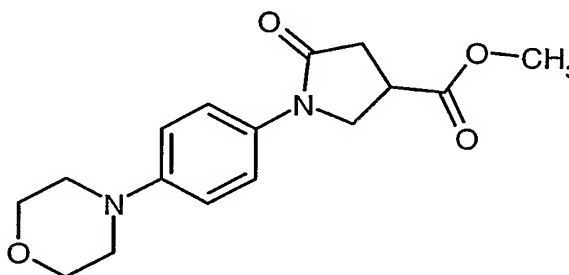


Stufe a): 1-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure



730 mg (5.61 mmol) Itaconsäure werden in 6 ml Wasser gelöst, und die Lösung wird mit 1000 mg
5 (5.61 mmol) 4-(4-Morpholinyl)anilin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter
Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch
mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert,
und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und
eingengt. Es werden 1390 mg des gewünschten Produkts erhalten, das direkt weiter umgesetzt
10 wird.

Stufe b): 1-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidincarbonsäuremethylester



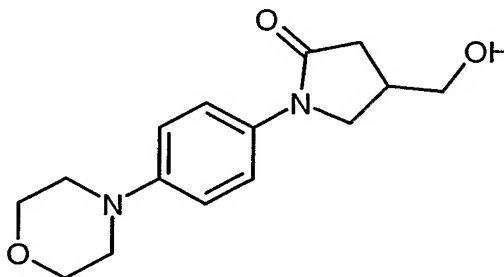
1390 mg (4.79 mmol) 1-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure werden in 40
ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 0.42 ml (5.57 mmol) Thionylchlorid versetzt. Das Reaktions-
15 gemisch wird 1 h bei 0°C und 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Der

Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ethanol/Dichlormethan-Gemische) gereinigt. Es werden 1158 mg des gewünschten Produktes erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 305$ $[M+H]^+$

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.95$ min.

5 **Stufe c): 4-(Hydroxymethyl)-1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon**

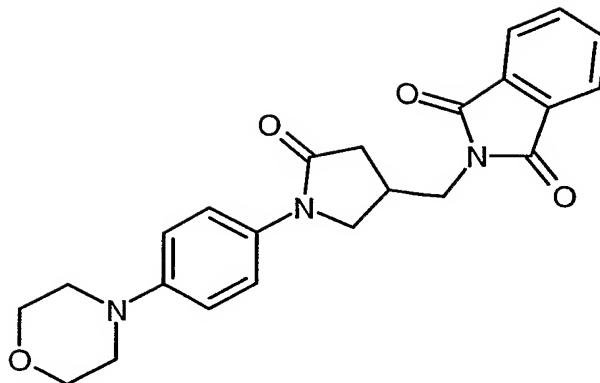


1105 mg (3.63 mmol) 1-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidincarbonsäure-methylester werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 412 mg (10.9 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren für 6 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf
10 Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch vorsichtige Zugabe von 2 N Salzsäure angesäuert und die Hauptmenge des Methanols unter reduziertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan verdünnt und mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.
15 998 mg des gewünschten Produktes erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 277$ $[M+H]^+$

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.23$ min.

Stufe d): 2-({1-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidinyl}methyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

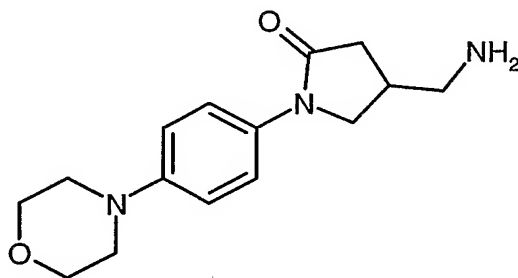


- 574 mg (3.9 mmol) Phthalimid und 1023 mg (3.9 mmol) Triphenylphosphin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Suspension von 980 mg (3.55 mmol) 4-(Hydroxymethyl)-1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon in wenig Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und mit 679 mg (3.9 mmol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Es wird 1 h bei 0°C und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit 1 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand, der neben dem gewünschten Produkt auch Triphenylphosphinoxid enthält, wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

MS (ESIpos): $m/z = 406 [M+H]^+$

HPLC (Methode 3): $R_t = 3.53$ min.

Stufe e): 4-(Aminomethyl)-1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon



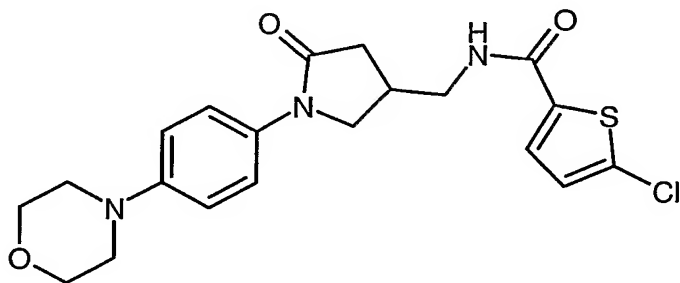
- Das Rohprodukt der vorhergehenden Umsetzung [2-({1-[4-(4-Morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidinyl}methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion, ca. 3.5 mmol] wird in 20 ml Methanol gelöst und mit 0.25 ml (5.25 mmol) Hydrazin-Monohydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit 2 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über

Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

MS (ESIpos): $m/z = 276 [M+H]^+$.

Stufe f): 5-Chlor-N-({1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-5-oxo-3-pyrrolidinyl}-methyl)-2-thiophen-carbonsäureamid

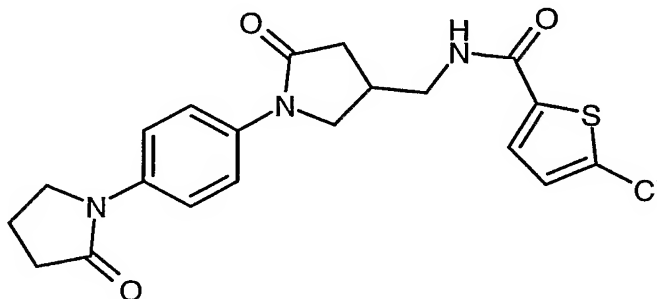
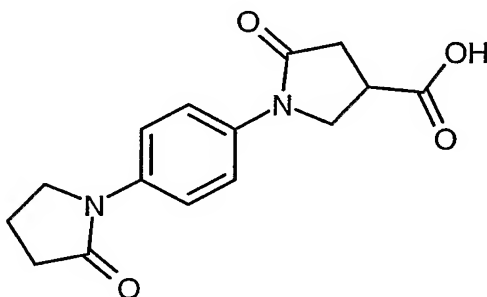
5



Das Rohprodukt der vorhergehenden Umsetzung [4-(Aminomethyl)-1-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon, ca. 0.8 mmol] wird in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.2 ml (1.43 mmol) Triethylamin und 150 mg (0.83 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan verdünnt und mit 2 N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol-Gemische). Es werden 170 mg des gewünschten Produktes erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 420 [M+H]^+$
15 HPLC (Methode 3): $R_t = 3.49$ min.

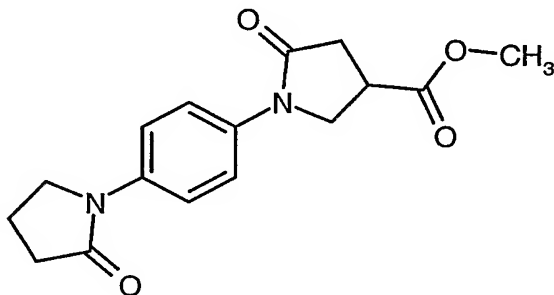
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.78$ (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.72 (t, 4H), 3.58 (dd, 1H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.07 (t, 4H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 1H).

Beispiel 3**5-Chlor-N-({5-oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-3-pyrrolidiny)methyl}-2-thiophencarbonsäureamid****5 Stufe a): 5-Oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-3-pyrrolidincarbonsäure**

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 Stufe a) durch Umsetzung von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon mit Itaconsäure erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 289 [M+H]^+$

10 HPLC (Methode 3): $R_t = 2.53$ min.

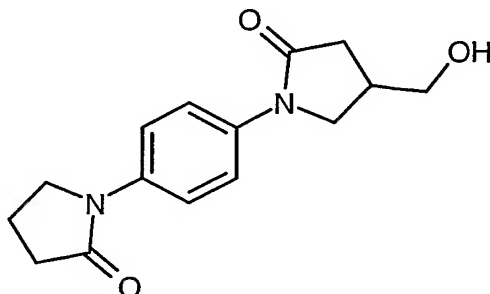
Stufe b): 5-Oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-3-pyrrolidincarbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 Stufe b) durch Umsetzung von 5-Oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-3-pyrrolidincarbonsäure mit Thionylchlorid in Methanol erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$

HPLC (Methode 8): $R_t = 2.73$ min.

Stufe c): 4-(Hydroxymethyl)-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-pyrrolidinon



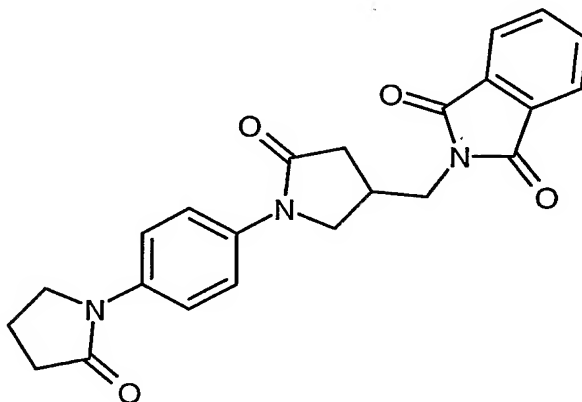
- 5 Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 Stufe c) durch Umsetzung von 5-Oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-3-pyrrolidincarbonsäuremethylester mit Natriumborhydrid erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 275$ $[M+H]^+$

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.39$ min.

Stufe d): 2-({5-Oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-3-pyrrolidiny)methyl}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion

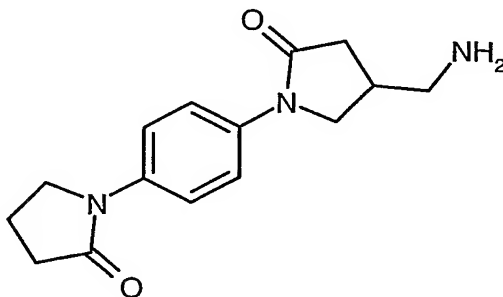
10



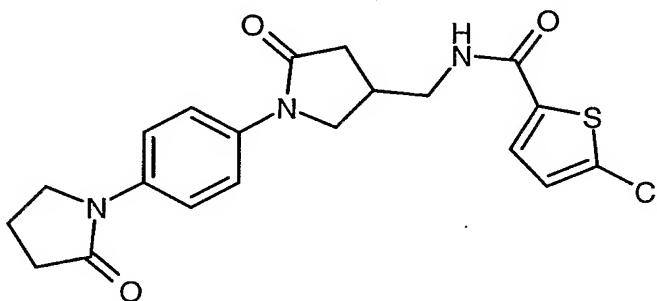
Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 Stufe d) durch Umsetzung von 4-(Hydroxymethyl)-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-pyrrolidinon mit Phthalimid erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 404$ $[M+H]^+$

15 HPLC (Methode 3): $R_t = 3.51$ min.

Stufe e): 4-(Aminomethyl)-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 Stufe e) durch Umsetzung von 2-({5-Oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}methyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion mit Hydrazin-Mono-
5 hydrat erhalten.

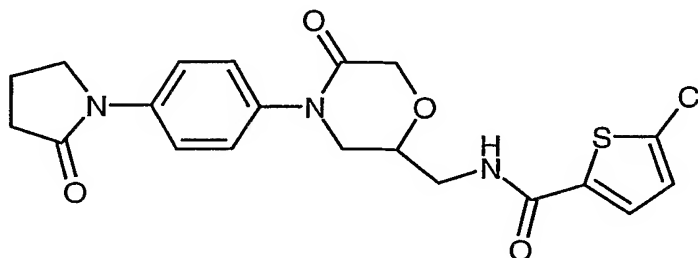
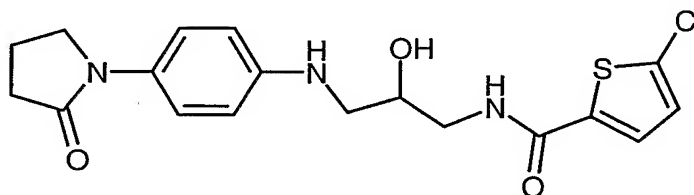
Stufe f): 5-Chlor-N-({5-oxo-1-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-3-pyrrolidinyl}methyl)-2-thiophencarbonsäureamid

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 Stufe f) durch Umsetzung von 4-(Aminomethyl)-1-
10 [4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-pyrrolidinon mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid erhalten.

MS (ESIpos): $m/z = 418 [M+H]^+$

HPLC (Methode 3): $R_t = 3.57$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.79$ (t, 1H), 7.70-7.58 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H),
15 3.82 (t, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.75-2.49 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.15-1.97 (m, 2H).

Beispiel 4**5-Chlor-N-({5-oxo-4-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-morpholinyl)methyl}-2-thiophencarboxamid****5 Stufe a): 5-Chlor-N-(2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

Die Titelverbindung wird entsprechend der allgemeinen Methode [A] durch Umsetzung von 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on mit 5-Chlor-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid in einem
 10 Ethanol/Wasser-Gemisch dargestellt.

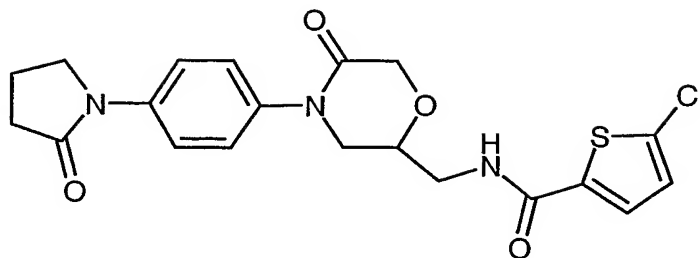
MS (DCI, NH₃): m/z = 411 [M+NH₄]⁺

R_f = 0.11 (Ethylacetat)

Fp.: 164°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.59 (t, 1 H), 7.68 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.58 (d,
 15 2H), 5.40 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.41-3.18 (m, 2H), 3.16-3.03 (m,
 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H).

Stufe b): 5-Chlor-N-({5-oxo-4-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-morpholinyl)methyl}-2-thiophencarboxamid



Zu einer Suspension von 400 mg (1.02 mmol) 5-Chlor-*N*-(2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid in 12 ml THF werden unter Argon bei Raumtemperatur 30 mg (1.13 mmol) Natriumhydrid gegeben und nach 30 Minuten Rühren 120 mg
 5 (1.02 mmol) Chloressigsäureethylester innerhalb von 15 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 20 h bei RT gerührt, der Rückstand abfiltriert und gewaschen.

MS (ESIpos): $m/z = 434 [M+H]^+$, $456 [M+Na]^+$

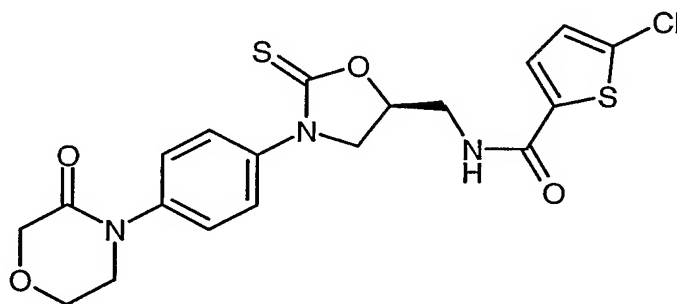
$R_f = 0.76$ (Ethanol)

Fp.: 201°C (Zers.)

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.95$ (t, 1 H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.90-3.79 (dd, 2H), 3.78-3.58 (m, 4H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H).

Beispiel 5

5-Chlor-*N*-({(5*S*)-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid
 15



86 mg (0.2 mmol) 5-Chlor-*N*-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid [Beispiel 1 Stufe a)] werden in 5 ml DMF gelöst und mit 56.09 mg (0.3 mmol) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und 2.6 mg (0.02 mmol) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Lösung wird 6 Stunden bei RT und anschließend 12 Stunden bei 60°C gerührt. Die
 20

Lösung wird eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μm ; Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10 \rightarrow 5:95) feingereinigt.

Ausbeute: 26 mg (27 % d. Th.)

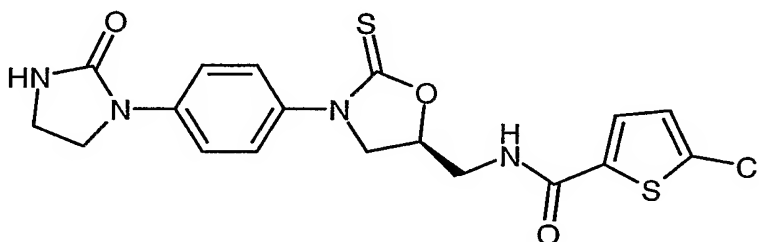
LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.07$ min.

5 MS (ESIpos): $m/z = 452$ $[M+H]^+$

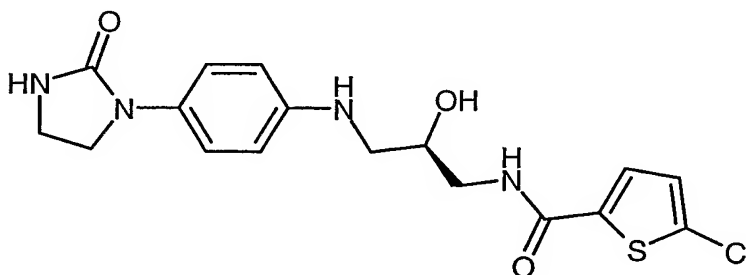
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.99$ (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.65 (t, 2H).

Beispiel 6

10 **5-Chlor-N-((5*S*)-3-[4-(2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



Stufe a): **5-Chlor-N-((2*R*)-2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**



15

1.0 g (5.6 mmol) 1-(4-Aminophenyl)imidazolidin-2-on werden in 10 ml THF gelöst und bei RT mit 1.47 g (6.8 mmol) 5-Chlor-N-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid und 350 mg (0.6 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei 60°C gerührt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Säule: YMC

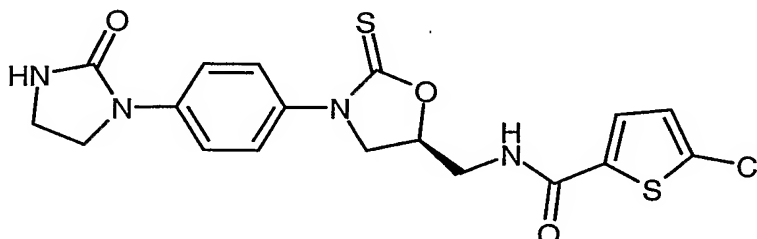
20 Gel ODS-AQ S-11 μm ; Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10 \rightarrow 5:95) feingereinigt.

Ausbeute: 1.6 g (72 % d. Th.)

LC-MS (Methode 4): $R_t = 1.39$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 395$ $[M+H]^+$.

Stufe b): 5-Chlor-*N*-((*(5S)*-3-[4-(2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



5

380 mg (0.2 mmol) 5-Chlor-*N*-((*(2R)*-2-hydroxy-3-{[4-(2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid werden in 10 ml THF gelöst und mit 343 mg (1.9 mmol) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und 11.76 mg (0.1 mmol) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Lösung wird 6 Stunden bei RT und anschließend 12 Stunden bei 60°C gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen.

10

Ausbeute: 94 mg (22 % d. Th.)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.07$ min.

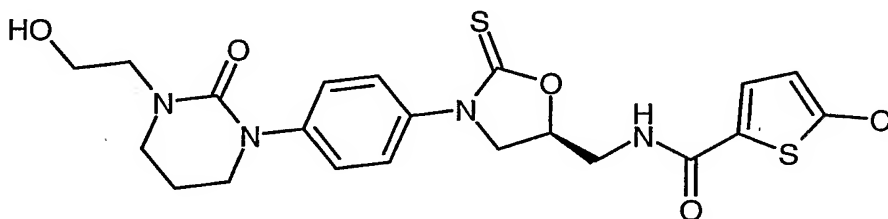
MS (ESIpos): $m/z = 437$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.02$ (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H).

15

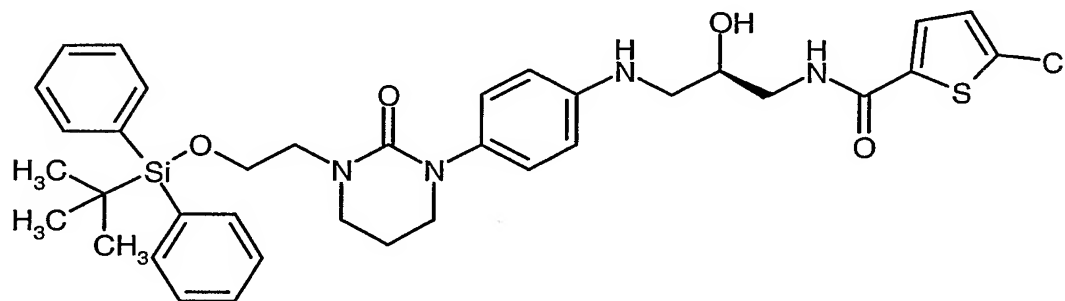
Beispiel 7

5-Chlor-*N*-[*(5S)*-3-{4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydro-1(*2H*)-pyrimidinyl]phenyl}-2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



20

Stufe a): *N*-[(2*R*)-3-({4-[3-(2-{[*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid



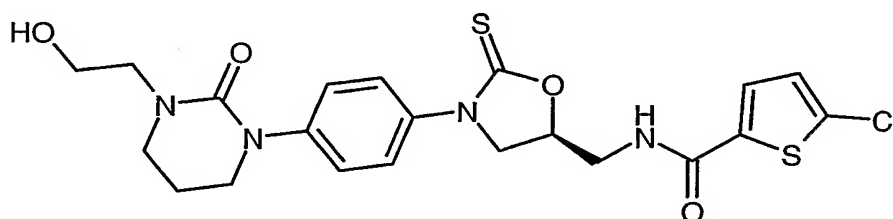
7.35 g (15.5 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-3-(2-{[*tert.*-butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon werden in 140 ml THF gelöst und bei RT mit 4.05 g (18.6 mmol) 5-Chlor-*N*-[(2*S*)-2-oxiranylmethyl]-2-thiophencarboxamid und 962.40 mg (1.6 mmol) Ytterbium(III)trifluormethansulfonat versetzt. Die Lösung wird über Nacht bei 60°C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1 → 1:10) gereinigt.

10 Ausbeute: 6.16 g (51 % d. Th.)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.92$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 691$ $[M+H]^+$.

Stufe b): 5-Chlor-*N*-[[(5*S*)-3-{4-[3-(2-hydroxyethyl)-2-oxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]phenyl}-2-thioxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid



15

300 mg (0.4 mmol) *N*-[(2*R*)-3-({4-[3-(2-{[*tert.*-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}ethyl)-2-oxotetrahydro-1(2*H*)-pyrimidinyl]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid werden in 10 ml THF gelöst und mit 154.7 mg (0.9 mmol) *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol und 5.3 mg (0.04 mmol) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Lösung wird 6 Stunden bei RT und anschließend 12 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Einengen der Lösung wird der Rückstand in 10 ml THF gelöst und mit 868 μ l (0.9 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF) versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde bei RT gerührt. Nach dem Einengen der Lösung wird der

Rückstand in Essigsäureethylester/Wasser (1:1) gelöst. Nach dem Abtrennen wird die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC (Säule: YMC Gel ODS-AQ S-11 μm ; Laufmittel: Wasser/Acetonitril, Gradient 90:10 \rightarrow 5:95) gereinigt.

5 Ausbeute: 63 mg (29 % d. Th.)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.00$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.99$ (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

15 Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die IC_{50} -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den IC_{50} -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der
20 Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele B. a.1) und a.2).

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können durch folgende Methoden festgestellt werden.

a) Testbeschreibung (in vitro)

a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung

25 Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10
30 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxy-

- methyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der
- 5 Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.2) Bestimmung der Selektivität

- Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung
- 10 der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl₂, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym
- 15 Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC₅₀-Werte berechnet.

a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung

- 20 Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Human- und Rattenplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9 abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 15 Minuten bei ca. 4000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-
- 25 Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim oder Hemoliance® RecombiPlastin von der Firma Instrumentation Laboratory) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 3 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt
- 30 des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde
5 in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE
10 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extrakorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extrakorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die
15 Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**20 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose, 50 mg mikrokristalline Cellulose, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP), 10 mg quervernetzte Na-Carboxymethyl-Cellulose und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 222 mg, Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

25 Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Cellulose wird mit einer 5 %igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit der quervernetzten Na-Carboxymethyl-Cellulose und dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Xanthan Gummi und 97,6 g Wasser.

- 5 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 g orale Suspension.

Herstellung:

- Der Xanthan Gummi wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Xanthan Gummis wird ca. 6 Stunden gerührt.
- 10

Oral applizierbare Lösung:**Zusammensetzung**

500 mg der Verbindung von Beispiel 1, 2,5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

- 15 **Herstellung**

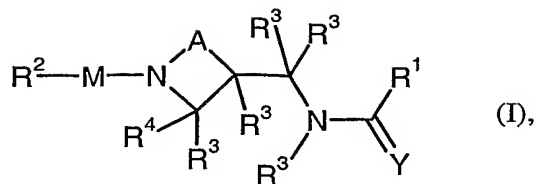
Der Wirkstoff wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung des Wirkstoffes fortgesetzt.

i.v. Lösung:

- Der Wirkstoff wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isoton. Kochsalzlösung, Glucoselösung 5 %, PEG 400 Lösung 30 %) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.
- 20

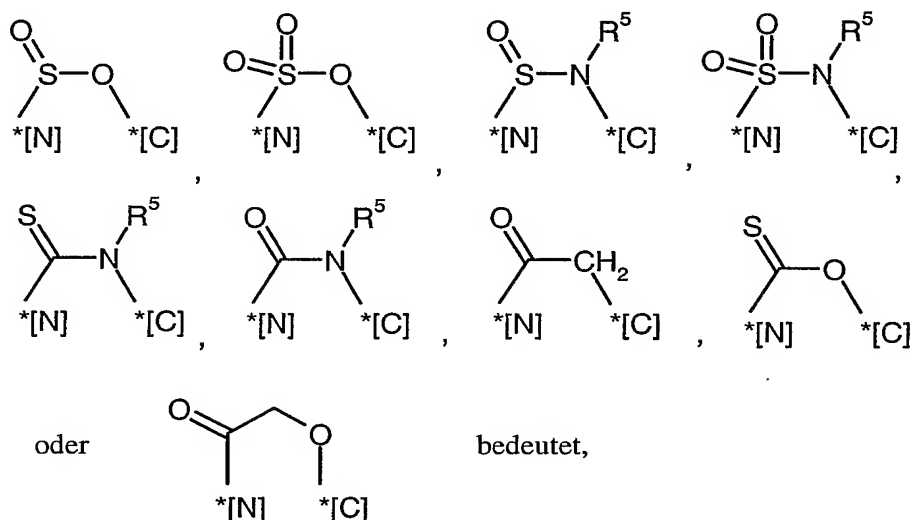
Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin

5 A eine Gruppe



wobei

*[N] für die Anknüpfstelle an den Stickstoff steht,

*[C] für die Anknüpfstelle an den Kohlenstoff steht und

10 R⁵ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

M einen Rest Aryl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl oder Pyrrolyl bedeutet, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Nitro, Carbamoyl, Hydroxy, Amino, Alkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, gegebenenfalls durch Alkylamino substituiertem Alkylamino-carbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkyl, Alkylamino und Alkoxy,

15

wobei

Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy, Heterocyclyl oder Heterocyclylcarbonyl substituiert sein können,

5 R^1 einen Rest Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl bedeutet, der unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, gegebenenfalls durch Amino substituiertem Alkyl, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro, Oxo, Carboxyl und Cyano,

10 R^2 einen Rest Aryl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl bedeutet, der durch Halogen, Amino, Alkylamino, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl substituiert sein kann,

oder

15 einen Rest $-N(R^6)C(O)R^7$, $-N(R^8)C(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_xR^{12}$, $\begin{matrix} (O)_y \\ | \\ -N-R^{13}R^{14} \end{matrix}$ oder $-C(O)NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

wobei

R^6 , R^8 , R^{11} , R^{13} und R^{15} , unabhängig voneinander, Wasserstoff, Alkyl oder Cycloalkyl bedeuten,

wobei

20 Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino oder Alkoxy substituiert sein können,

R^7 , R^9 , R^{12} , R^{14} und R^{16} , unabhängig voneinander, Alkyl oder Cycloalkyl bedeuten,

wobei

25 Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino oder Alkoxy substituiert sein können,

oder

R^6 und R^7 , gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R^8 und R^9 , gemeinsam mit der N-C(O)-N(R^{10})-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

R^{10} Wasserstoff, Amino, Hydroxy, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Cycloalkyl, Alkyl, Alkylamino oder Alkoxy bedeutet,

wobei

Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Cycloalkylamino, Alkoxy oder Heterocyclyl substituiert sein können,

R^{11} und R^{12} , gemeinsam mit der N-S(O)_x- Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R^{13} und R^{14} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

R^{15} und R^{16} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden,

wobei der von R^6 und R^7 ; R^8 und R^9 ; R^{11} und R^{12} ; R^{13} und R^{14} oder von R^{15} und R^{16} gebildete Heterocyclus kein, ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthält und unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder dreifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Halogen, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Oxo, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkyl, Alkylamino und Alkoxy,

wobei

Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy oder Heterocyclyl substituiert sein können,

x 1 oder 2 bedeutet,

5 y 0 oder 1 bedeutet,

R³ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

R⁴ Wasserstoff, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder Alkyl bedeutet,

wobei

10 Alkyl seinerseits durch Hydroxy, Amino, Alkoxy oder Alkylamino substituiert sein kann,

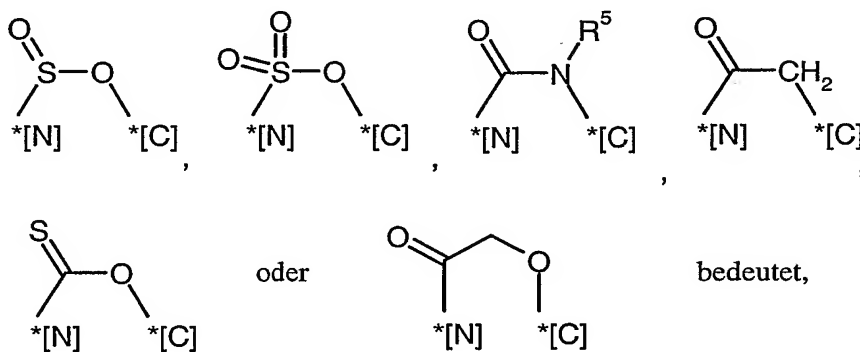
Y O oder S bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1,

worin

15 A eine Gruppe



wobei

*[N] für die Anknüpfstelle an den Stickstoff steht,

*[C] für die Anknüpfstelle an den Kohlenstoff steht und

20 R⁵ für Wasserstoff oder Methyl steht,

M einen Rest Phenyl oder Pyridyl bedeutet, der gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Acetyl, Alkyl, Alkylamino oder Alkoxy substituiert ist,

wobei

5 Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy oder Heterocyclyl substituiert sein können,

10 R^1 einen Rest Phenyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrrolyl bedeutet, der unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Aminomethyl, Aminoethyl, Amino, Alkylamino, Hydroxy, Methoxy, Acetyl, Tri-
fluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Nitro und Cyano,

R^2 einen Rest Phenyl oder Pyridyl bedeutet,

der durch Fluor, Chlor, Amino oder Alkylamino substituiert sein kann,

oder

15 einen Rest $-N(R^6)C(O)R^7$, $-N(R^8)C(O)NR^9R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_xR^{12}$,

$$\begin{array}{c} (O)_y \\ | \\ -N-R^{13}R^{14} \end{array}$$
 oder $-C(O)NR^{15}R^{16}$ bedeutet,

wobei

20 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} und R^{16} , unabhängig voneinander, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, Cyclopropyl oder Cyclopentyl bedeuten,

die ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino substituiert sein können,

oder

25 R^6 und R^7 , gemeinsam mit der N-C(O)-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R^8 und R^9 , gemeinsam mit der $N-C(O)-N(R^{10})$ -Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

R^{10} Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

wobei

5 Alkyl seinerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Cycloalkylamino, Alkoxy oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein kann,

10 R^{11} und R^{12} , gemeinsam mit der $N-S(O)_x$ - Gruppe, an die sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der noch eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann,

R^{13} und R^{14} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

R^{15} und R^{16} , gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 6-gliedrigen Heterocyclus bilden,

15 wobei der von R^6 und R^7 ; R^8 und R^9 ; R^{11} und R^{12} ; R^{13} und R^{14} oder von R^{15} und R^{16} gebildete Heterocyclus gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O und/oder S enthält und unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von
20 Amino, Hydroxy, Oxo, Acetyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkyl, Alkylamino und Alkoxy,

wobei

25 Alkyl, Alkylamino und Alkoxy ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Alkylamino, Alkoxy oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert sein können,

x 2 bedeutet,

y 0 bedeutet,

R^3 Wasserstoff bedeutet,

R⁴ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,

wobei

Alkyl seinerseits durch Hydroxy, Amino, Alkoxy oder Alkylamino substituiert sein kann,

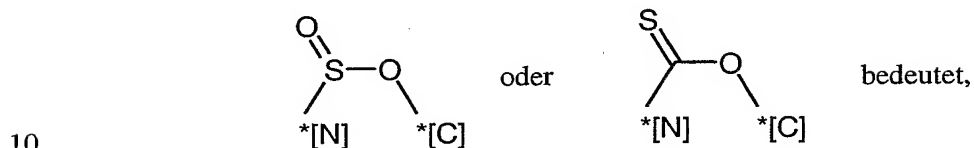
5 Y O bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2,

worin

A eine Gruppe



wobei

$*[N]$ für die Anknüpfstelle an den Stickstoff steht,

$*[C]$ für die Anknüpfstelle an den Kohlenstoff steht,

15 M Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls einfach durch Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Methyl, Ethyl, Methylamino oder Dimethylamino substituiert ist,

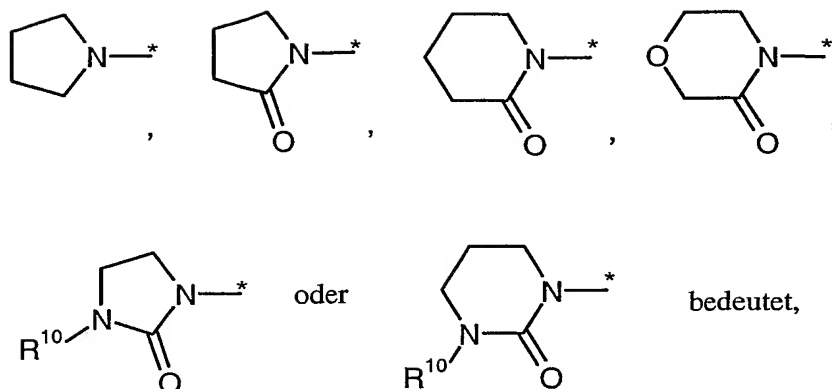
wobei

Methyl und Ethyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Methylamino, Dimethylamino, Methoxy, Morpholinyl, Piperazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sein können,

20 R¹ Thienyl bedeutet, das einfach durch Chlor, Brom oder Methyl substituiert ist,

R² einen Rest

64



wobei

dieser Rest unsubstituiert ist oder ein- oder zweifach substituiert ist mit Resten,
unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe von Amino, Hydroxy,
Methoxy, Methylamino und Dimethylamino,

* für die Anknüpfstelle an M steht,

und

R¹⁰ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder n-Propyl bedeutet,

wobei

Ethyl und n-Propyl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Methylamino,
Ethylamino, Cyclopropylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino,
Dimethylamino, Diethylamino, Methoxy, Ethoxy, Morpholinyl,
Piperazinyl, Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sein können,

R³ Wasserstoff bedeutet,

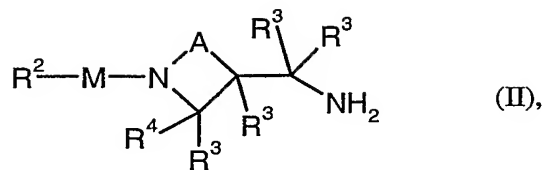
R⁴ Wasserstoff bedeutet,

Y O bedeutet

und ihre Salze, Solvate oder Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

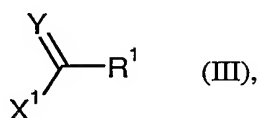
[A] Verbindungen der Formel (II)



worin

A, M, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)



5

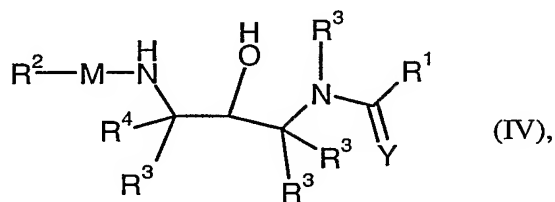
worin

R¹ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen und

X¹ für Chlor oder Hydroxy steht

oder

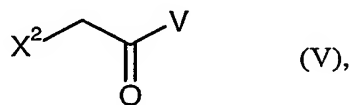
10 [B] Verbindungen der Formel (IV)



worin

M, R¹, R², R³, R⁴ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

[B1] mit Verbindungen der Formel (V)



15

worin

V für Alkoxy oder Chlor steht und

X² für eine Abgangsgruppe steht

oder

[B2] mit Thionylchlorid (SOCl₂)

5 oder

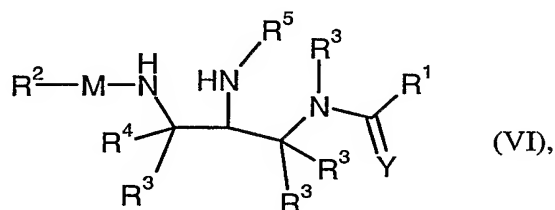
[B3] mit Thionylchlorid (SOCl₂) und anschließend mit einem Oxidationsmittel,

oder

[B4] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

oder

10 [C] Verbindungen der Formel (VI)



worin

M, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15 [C1] mit einem Kohlensäureäquivalent,

oder

[C2] mit Thionylchlorid (SOCl₂)

oder

[C3] mit Thionylchlorid (SOCl₂) und anschließend mit einem Oxidationsmittel,

20 oder

[C4] mit *N,N'*-Thiocarbonyldiimidazol

umsetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 5 5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
- 10 7. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen, unter Verwendung einer antikoagulatorisch wirksamen Menge einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert.
8. Verfahren zur Verhinderung der Blutkoagulation in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass eine antikoagulatorisch wirksamen Menge einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche
15 1 bis 3 definiert, zugegeben wird.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/004836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/14 C07D419/14
 //(C07D413/14, 333:00, 265:00, 263:00), (C07D413/14, 333:00, 265:00
 207:00), (C07D413/14, 333:00, 263:00, 239:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/064575 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS) 22 August 2002 (2002-08-22) cited in the application page 1, line 3 - line 5 Seite 4, Formel (I) page 21, line 20 - line 28 page 22, line 10 - line 13 page 38 - page 41; examples 1-11 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2004

Date of mailing of the international search report

28. 10. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 000 nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004836

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/004836

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5 and 7 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.1

Although claims 5 and 7 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004836

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02064575	A	22-08-2002	DE 10105989 A1	14-08-2002
			CA 2437587 A1	22-08-2002
			WO 02064575 A1	22-08-2002
			EP 1366029 A1	03-12-2003
			JP 2004521905 T	22-07-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004836

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/14 C07D419/14
 //(C07D413/14,333:00,265:00,263:00),(C07D413/14,333:00,265:00
 207:00),(C07D413/14,333:00,263:00,239:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Böhr. Anspruch Nr.
A	WO 02/064575 A (PERNERSTORFER JOSEF ; POHLMANN JENS (DE); BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS) 22. August 2002 (2002-08-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Zeile 5 Seite 4, Formel (I) Seite 21, Zeile 20 - Zeile 28 Seite 22, Zeile 10 - Zeile 13 Seite 38 - Seite 41; Beispiele 1-11 -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Oktober 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. 10. 2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004836

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 5 und 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☒ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld II.1

Obwohl die Ansprüche 5 und 7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02064575	A	22-08-2002	DE	10105989 A1	14-08-2002
			CA	2437587 A1	22-08-2002
			WO	02064575 A1	22-08-2002
			EP	1366029 A1	03-12-2003
			JP	2004521905 T	22-07-2004
<hr/>					